



TITLE:

膀胱腫瘍に対するN1-(2'-  
Tetrahydrofuryl)-5-  
Fluorouracil(Futraful)投与の臨床経  
験

AUTHOR(S):

伊藤, 登; 藤井, 昭男; 彦坂, 幸治; 守殿, 貞夫; 石神, 襄  
次

---

CITATION:

伊藤, 登 ...[et al]. 膀胱腫瘍に対するN1-(2'-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil(Futraful)投与の  
臨床経験. 泌尿器科紀要 1980, 26(9): 1169-1175

ISSUE DATE:

1980-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122722>

RIGHT:

# 膀胱腫瘍に対するN<sub>1</sub>-(2'-Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil (Futrafal) 投与の臨床経験

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

伊	藤	登	
藤	井	昭	男
彦	坂	幸	治
守	殿	貞	夫
石	神	襄	次

## CLINICAL EXPERIENCE WITH N<sub>1</sub>-(2'-TETRAHYDROFURYL)- 5-FLUOROURACIL (FUTRAFAL) THERAPY FOR TUMOR OF THE BLADDER

Noboru ITO, Akio FUJII, Koji HIKOSAKA

Sadao KAMIDONO and Joji ISHIGAMI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University*

*(Director: Prof. J. Ishigami)*

Futrafal was administered to 36 patients with tumor of the bladder. Four out of 10 patients who received Futrafal before resection or were inoperable improved in subjective or objective symptoms. Out of 26 patients who were given Futrafal in order to maintain remission, only one patient showed relapse. Side effects occurred in 33.3% of patients, and the therapy was ceased in 22.2%.

### 1. はじめに

Futrafal は 5-fluorouracil (以下 5-FU と略す) の masked compound で, Dr. H.S. Hiller et al.<sup>1)</sup> により合成され, 5-FU の N<sub>1</sub> の位置に tetrahydrofuran が結合したものである。その効果は 5-FU とほぼ同様であり, その毒性は 5-FU の 1/4~1/7 であるといわれ<sup>2~4)</sup>, また骨髓, 免疫系の抑制も少ないことなどの特色をもち, 抗悪性腫瘍剤として広く用いられている。Futrafal は主として乳癌および消化器癌に対して使用されているが, 泌尿器科領域においても臨床報告が散見されるようになってきている。

膀胱腫瘍の治療にあたり, 膀胱保存手術には高率の再発がつきまとい, また膀胱全摘除術を行なっても, high stage の症例では十分な治療効果をあげることは困難な状態であり, 適当な adjuvant therapy の必要性が痛感されるところである。そこで今回われわれも泌尿器科領域における Futrafal の有用性を検討す

るため, 当教室および関連5病院泌尿器科における過去2年半の膀胱腫瘍のうち36例に, Futrafal を経口あるいは非経口的に投与してその効果を検討したので報告する。

### 2. 対象および方法

対象は1976年11月から1979年1月までの膀胱癌36例で, 術前投与または手術不能症例が10例, 術後再発防止の目的で投与した症例が26例で手術の内訳は全摘10例, 部分切除11例, TUR 5例である。Futrafal の投与は内服および坐剤により, 内服の場合は1日600 mg から1200 mg を連日服用させ, 坐剤の場合は1日750 mg から1500 mg を連日直腸内投与させた。

### 3. 効果判定について

癌化学療法の効果判定基準については, さまざまな方法が提唱されているが, 当研究では日本癌治療学会

Table 1. 癌化学療法効果判定基準

判 定 項 目				
腫瘍 (A)	自覚症状 (B)	他覚所見 (C)	検 査 成 績 (D)	
原 発 果 転 移 果 肺, 肝, 腹膜 (腹水) リン パ節, その他 (A <sub>1</sub> ) (A <sub>2</sub> )	1. 食 欲 2. 主 症 状	1. 体 重 2. 可 動 性	1. 血 沈 2. 貧血 (Hb あるいは RBC) 3. A / G 4. 血 清 鉄 5. LDH	

## 各 項 目 に つ い て の 判 定

- A<sub>1</sub> 軽快……- 26%~- 100%  
 不変……- 25%~+ 25%  
 悪化……+ 26%以上
- A<sub>2</sub> 軽快……縮小ないし消失  
 不変……不変  
 悪化……悪化
- B 軽快……2項目とも軽快  
 不変……一方のみ軽快, 他は不変, あるいは  
 いずれも不変
- C 悪化……いずれか1つ, あるいは2項目とも悪化  
 軽快……2項目とも軽快  
 不変……一方のみ軽快, 他は不変あるいは,  
 いずれも不変  
 悪化……いずれか1つ, あるいは2項目とも  
 に悪化
- D 軽快……5項目のうち, 3項目以上正常化  
 不変……軽快, 悪化が2項目以内のもの  
 悪化……5項目のうち, 3項目以上悪化


















## 効 果 判 定

- 軽快……1) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> ともに軽快あるいはいずれか1つが軽快, 他は不変  
 (B, C, Dの如何にかかわらず軽快)  
 2) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> ともに不変で, B, C, Dすべてが軽快
- 不変……A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> ともに不変で, B, C, Dのうち, 1つでも軽快しないものがある場合
- 悪化……1) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> のうちいずれか1つ, あるいは2つとも悪化  
 2) A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 不変でB, C, Dすべて悪化

Table 2. Karnofsky の効果判定基準 Categories of response

- Category 0 No clinically useful effect on the course of the disease.
- 0-O Disease progresses-no objective or subjective benefit.
  - 0-A Subjective benefit without favorable objective changes.
  - 0-B Favorable objective changes without subjective benefit.
  - 0-C Subjective benefit and favorable objective changes in measurable criteria, but of less than one month's duration; then the disease progresses.
- Category 1 Clinical benefit with favorable objective changes in all measurable criteria of the disease.
- 1-A Distinct subjective benefit with favorable objective changes in all measurable criteria for one month or more.
  - 1-B Objective regression of all palpable or measurable neoplastic disease for one month or more in a relatively asymptomatic patient, who is able to carry on his usual activities without undue difficulty. The observed tumor regression should be unequivocal and it is suggested that all lesions be reduced at least 50% in bulk. This category applies as long as theregression persists, and ends if any lesion old or new recurs.
  - 1-C Complete relief of symptoms, if any, and regression of all manifestations due to the active disease for one year or more. The relation to the frequency of therapy is not relevant, if the disease does not recur between courses of therapy.

Table 3. 術前投与または手術不能例に対する効果

症 例	性 別	年 齢	投 与 日 数	1日 投与 量 (mg)	総 投与 量 (g)	膀 胱 鏡 所 見		検 査 所 見		自 覚 所 見		他 覚 所 見		効果判定			
						前	後	前	後	前	後	前	後				
No 1	♂	57	176	1200	199.2			ソ径リンパ節 及骨転移	増 悪	P.S. 2	歩行困難 出現	RBC WBC Thromb	413万 4600 16万	RBC WBC Thromb	388万 7200 16万	0-0 悪 化	
No 2	♀	78	120	1500	180				変化なし	P.S. 4	歩行不能 変化なし	RBC WBC Thromb	384万 6200 16万	RBC WBC Thromb	380万 6100 16万	0-0 不 変	
No 3	♂	72	21	800	16.8	全摘後 創部に浸潤		変化なし		P.S. 1	P.S. 1	RBC WBC Thromb	441万 10000 25万	RBC WBC Thromb	430万 6600 25万	0-0 不 変	
No 4	♀	64	27	800	21.6			腎後性腎不全	腎不全悪化 死亡	P.S. 3	P.S. 4	RBC WBC Thromb	267万 7000 28万	RBC WBC Thromb	230万 10200 25万	0-0 悪 化	
No 5	♀	76	45	800	36			縮小	ADM併用	P.S. 4	P.S. 2	RBC WBC Thromb	485万 20600 17万	RBC WBC Thromb	378万 6800 5万	1-A 軽 快	
No 6	♂	72	21	800	16.8			DIP 右腎盂像(-)	DIP 右腎盂像(+)	P.S. 1	P.S. 1	RBC WBC Thromb	412万 8800 15万	RBC WBC Thromb	394万 6400 22万	0-0 不 変	
No 7	♂	69	106	1200	127.2			腫瘍 クルミ大	拇指頭大 に縮小		血 尿 (+)	血 尿 (-)	RBC WBC Thromb	295万 4700 9万	RBC WBC Thromb	245万 3800 13万	1-A 軽 快
No 8	♂	73	15	1000	13				変化なし	P.S. 3	P.S. 3	RBC WBC Thromb	413万 5500 14万	RBC WBC Thromb	294万 3300 5万	0-0 不 変	
No 9	♂	77	60	750	45			縮小	MMC 併用	P.S. 1	P.S. 1	RBC WBC Thromb	266万 28000 19万	RBC WBC Thromb	300万 9000 18万	1-A 軽 快	
No 10	♂	79	90	750	67.5			縮小		P.S. 2	P.S. 2	RBC WBC Thromb	332万 5000 14万	RBC WBC Thromb	300万 6500 14万	1-A 軽 快	

の癌化学療法 効果判定試案 (Table 1) および Karnofsky の効果判定基準 (Table 2) にしたがひ、軽快、O-C 以上を有効として判定を行なった。術後投与症例については、主として再発率と生存率を検索することを目的としているが、いまだ期間も短くおもに副作用について報告する。

#### 4. 臨床成績

術前あるいは手術不能症例10例の効果は、Table 3のごとく4例 (40%) に有効率がみられた。そのうち2例はアドリアマイシンまたはマイトマイシンCを併用しており単剤の効果は2例 (25%) となった。この有効例のうち1例について報告する。

＜症例＞Y. I. 69歳、男

主訴 血尿および膀胱刺激症状

既往歴 肝硬変、胃癌

現病歴 2年前より肉眼的血尿が時々認められるようになったが放置していた。1978年6月3日突然強度の肉眼的血尿が見られるようになり止まらないため、6月13日日本科受診。

入院時現症 体格大、細長、栄養不足、眼瞼結膜に貧血を認む。眼球結膜に黄疸なし、胸部は異常なく、

肺肝境界は第6肋間、腹部はやや膨隆、肝は右鎖骨中線で4横指触知する。腹水は認めず、下肢に浮腫は認めない。

検査成績 血圧 154-84 mmHg、血沈1時間値 72 mm、2時間値 110 mm、白血球数 3700/mm<sup>3</sup>、赤血球数  $267 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup>、Hb 7.8 g/dl、Ht 24%、粒球数  $82 \times 10^4$ /mm<sup>3</sup> 電解質に異常なく、血清総蛋白 6.6g/dl、黄疸指数 5、GOT 24、GPT 5、ビリルビン総 0.6 mg/dl、アルカリフォスファターゼ 11、総コレステロール 110 mg/dl、BUN 18 mg/dl、クレアチニン 1.7 mg/dl、胸部X線、心電図に異常はない。

尿所見 潜血反応 (++)、尿蛋白 (++) 沈渣、赤血球 (++)、白血球 (-)、細菌 (-)

膀胱鏡検査 容量 200 ml、右尿管口にかぶさったようにクルミ大の灰白色の腫瘍がみとめられた。

尿路X線所見 DIP では Fig. 1 のごとく、右腎右尿管は造影されず、腫瘍による右尿管口の圧迫所見がみとめられた。

Futrafal 療法の効果 本例は進行癌であるうえに合併症として肝硬変、胃癌術後 (1975年手術) なる状態を考慮に入れ、手術非適応と判断し、延命効果を目的として Futrafal 単独療法を行なってみた。Futrafal

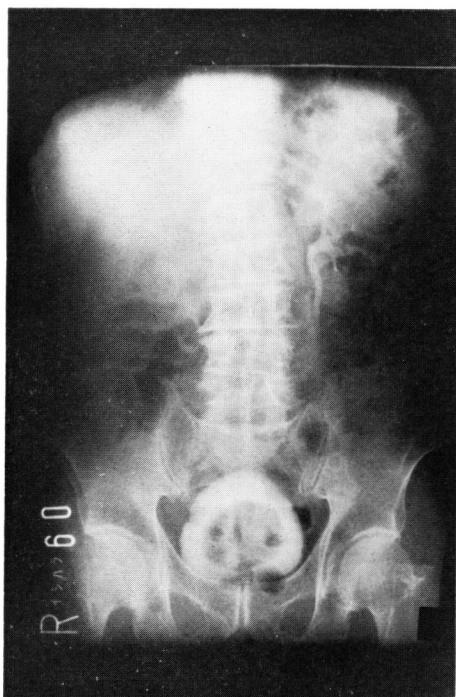


Fig. 1. 治療前の DIP 60分像

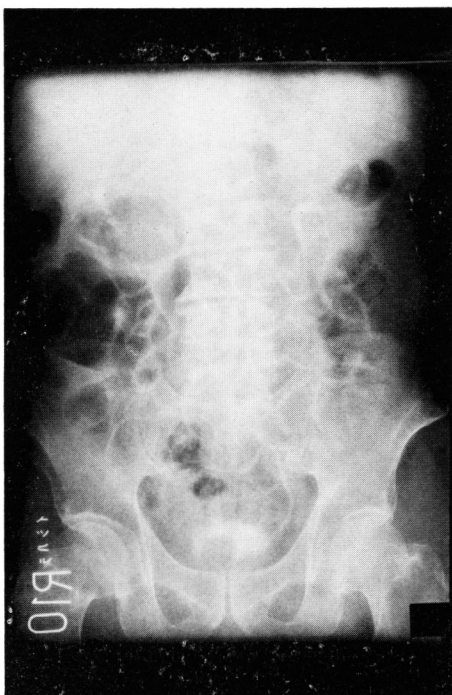


Fig. 2. 治療後の DIP 10分像

経口剤を1日量として1200 mg (分3) で投与を開始し、投与後55日目(総量66 g)にて肉眼的血尿の消失73がみられ、ついで73日目(総量88 g)のDIPにより、Fig. 2のごとく、右腎、右尿管の排泄像がみられるようになった。と同時にFig. 1, 2にみられるごとくDIP時の膀胱部陰影欠損の縮小をみると、膀胱鏡検査でも腫瘍の縮小がみとめられた。

術後投与の26例についてはTable 4, Table 5に示したがFutrafulは、投与日数14日から最長780日(2年2ヵ月)、総量11.2 gから468 gまでとなっている。そのうち再発の認められたものは、TUR術後局所再発した1例(3.8%)のみでFig. 3のごとくFutrafulを継続投与したにもかかわらず、再発をくりかえした症例である。

### 5. 副作用

投与総数36例中副作用のみとめられたものは、12例(33.3%)で中止せざるをえなかったもの8例(22.2%)、

継続投与可能症例4例(11.1%)であった。血液学的副作用のうち、白血球減少は1例(2.8%)、血小板減少2例(5.6%)に認められ、赤血球減少の症例は認められなかった。その他の副作用としては、全身掻痒感が3例(8.3%)に認められ、食欲不振、胃腸症状が5例(13.9%)に認められた。また口内炎が1例(2.8%)と坐剤挿入時の局部不快感が1例(2.8%)に認められた。

### 6. 考察

36例の膀胱腫瘍に対するFutrafulの臨床効果を検討し、術前または手術不能例10例に対し4例(40%)に自覚的改善をみとめた。これらの症例のなかには、他の化学療法剤の併用が2例あり、Futraful単独療法の効果は2例(25%)であった。

Futrafulの臨床試験に関する報告は、消化器癌、乳癌などの腺癌に対するものが多く出されているが、泌尿器科領域における報告も、田林ら<sup>7)</sup>、岡田ら<sup>8)</sup>、河

Table 4. 術後投与症例

症 例	年 齢	性 別	投与 前 の 治 療	組 織	Stage	Grade	1日投与量 (mg)	投与日数 (days)	総投与量 (g)	再 発	再発の 部位	術後日数	副 作 用
1	53	♂	全摘 S 53.2.8	扁平上皮	P <sub>3</sub>	IV	600	225	135	—	—	11ヵ月	食欲不振
2	79	♂	部分切除 S 48.12.17	移行上皮	P <sub>2</sub>	III	600	780	468	—	—	5年2ヵ月	—
3	58	♂	TUR S 52.4.27	"	P <sub>1</sub>	II	600	553	332	—	—	1年8ヵ月	—
4	73	♂	部分切除 S 51.12.9B	"	P <sub>1</sub>	II	600	644	386	—	—	2年1ヵ月	—
5	56	♀	TUR S 53.4.12	"	P <sub>1</sub>	II	600	262	157	—	—	9ヵ月	—
6	49	♂	部分切除 S 51.10.13	"	P <sub>2</sub>	II	600	518	311	—	—	2年3ヵ月	—
7	43	♀	部分切除 S 52.5.11	"	P <sub>2</sub>	II	600	420	252	—	—	1年7ヵ月	—
8	70	♂	TUR S 53.8.2	"	P <sub>1</sub>	I	1500 (坐剤)	130	195	—	—	5ヵ月	—
9	70	♀	部分切除 S 53.4.26	"	P <sub>2</sub>	III	1500 (坐剤)	180	270	—	—	8ヵ月	—
10	56	♂	部分切除 S 51.6.28	"	×	II	1500 (坐剤)	28	42	—	—	2年6ヵ月	不快感
11	63	♀	全摘 S 52.10.19	扁平上皮	P <sub>3</sub>	III	800	213	170	—	—	1年3ヵ月	—
12	79	♀	全摘 S 53.2.15	移行上皮	P <sub>3</sub>	III	800	210	168	—	—	10ヵ月	—
13	69	♀	全摘 S 53.5.24	"	P <sub>2</sub>	II	800	55	44	—	—	7ヵ月	—
14	45	♂	全摘 S 53.3.10	"	P <sub>3</sub>	III	800	210	168	—	—	10ヵ月	—

Table 5. 術後投与症例

症 例	年 齢	性 別	投 与 前 の 治 療	組 織	Stage	Grade	1日投与量 (mg)	投与日数 (days)	総投与量 (g)	再 発	再発の 部 位	術後日数	副 作 用
15	67	♀	部分切除 S51.9.9	移行上皮	P <sub>1</sub>	II	800	150	120	—	—	2年4カ月	十 口 炎
16	70	♂	部分切除 S52.6	"	X	II	800	190	152	—	—	1年6カ月	十 食 欲 不 振
17	43	♂	TUR S52.6	"	X	I	800	365	300	—	—	1年6カ月	十 胃 腸 症 状
18	54	♂	全 摘 S53.5.29	"	P <sub>1</sub>	II	1200	115	138	—	—	7カ月	—
19	48	♂	全 摘 S53.2.13	"	P <sub>1</sub>	I	800	14	11.2	—	—	10カ月	十 胃 腸 症 状
20	77	♂	全 摘 S52.2.28	"	P <sub>1</sub>	III	800	280	224	—	—	1年10カ月	十 全 身 瘙 癢 感 皮 疹
21	63	♀	部分切除 S52.3.18	"	P <sub>4</sub>	IV	600	57	37	—	—	1年10カ月	—
22	66	♂	全 摘 S52.9.26	"	P <sub>1</sub>	II	800	322	258	—	—	1年3カ月	—
23	71	♂	全 摘 S52.4.18	"	P <sub>1</sub>	III	600	21	13	—	—	1年8カ月	十 食 欲 不 振 白 血 球 減 少
24	56	♂	部分切除 S51.12.30	"	P <sub>3</sub>	III	600	204	122	—	—	2年1カ月	—
25	45	♂	TUR S52.11.24	"	P <sub>1</sub>	I	800	176	141	+	膀胱	S53年3月, 5月, 7月に再発	十 全 身 瘙 癢 感
26	72	♂	部分切除 S51.11.29	"	P <sub>2</sub>	III	1200	315	375	—	—	2年2カ月	—

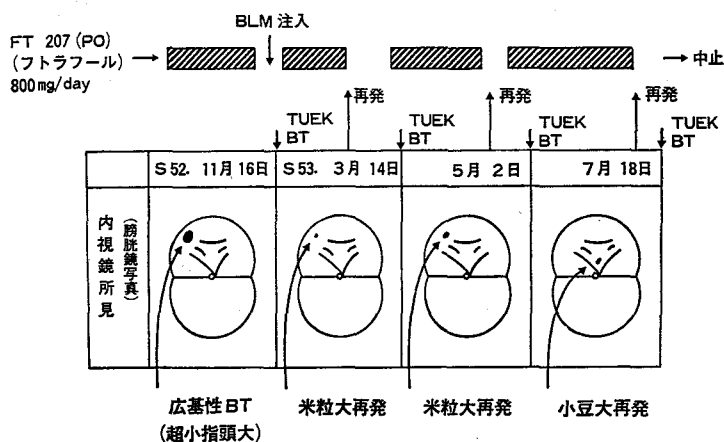


Fig. 3. 症 例

島<sup>9)</sup>によりかなりみられるようになってきたといえる。

田林らによれば、本剤単独で25%に他覚的改善がみられたとし、吉田らによれば、併用療法で38.5%に有効、単独で19%に有効であったと、われわれの成績と差はみられない。

副作用については、発生率は33.3%と諸家の報告と

同等か若干低率であり、中止数も低率であった。血液学的副作用も、白血球減少、2.8%、血小板減少5.6%と諸家の報告とくらべ低率であり、自覚症状の発生率も低率であった。

再発に対する効果については経過観察期間も6カ月から2年半とばらつきがあり正確な結果は今後検討していく予定であるが、現在までのところわれわれの過

去のデータ，また諸家の報告に較べて，26例中1例の再発は比較的良好な結果と考えられ，Futraful が膀胱腫瘍再発防止のため，有用かつ使用しやすい薬剤であることが示唆された．再発した1例は継続投与にもかかわらず再発をくり返した症例であるが，こうした症例に対しては，Futraful に対する感受性がないものと考えられ，もっと早い時期に薬剤の変更または他剤との併用を行なうべきと反省している．

## 7. 結 語

膀胱腫瘍36例に対し，Futraful の経口，経直腸内投与を行ない，術前あるいは手術不能症例のうち，4例（40%），単剤でも2例（25%）に自覚的改善をみとめた．また術後投与症例26例のうち再発のみとめられたものは1例（3%）のみであった．副作用については，発現率33.3%，中止率22.2%と比較的低率であった．

この試験は，神鋼病院（医長；高橋靖昌），関西労災病院（部長；広岡九兵衛），西協市氏病院（医長；真弓研介），明石市氏病院（医長；大部 亨），県立加古川病院（部長；大

島秀夫）の各医療機関と共同して，統一したプロトコールのもとに実施された．

## 文 献

- 1) 木村禧代二：日内会誌，60：60，1971.
- 2) Kravcheko, I. M. et al.: 第1回全ソ悪性腫瘍化学療法学会録，214～215，1968.
- 3) Bramberg, V. M. et al.: 第1回全ソ悪性腫瘍化学療法学会録，625～626，1968. リガ.
- 4) Blokhina, N. G. et al.: 第1回全ソ悪性腫瘍化学療法学会録，624，1968.
- 5) 日比野進・ほか：日癌治，2：58～79，1967.
- 6) Karnofsky, D. A.: Chin. Pharmacol. Ther., 2：709，1961.
- 7) 田林幸綱・ほか：癌と化学療法，3：1219，1976.
- 8) 岡田謙一郎・ほか：癌と化学療法，5：605，1978.
- 9) 河島長義・ほか：癌と化学療法，5：Supplement I, 265，1978.

（1980年3月18日受付）